

# Genetická diagnostika ARVC/D

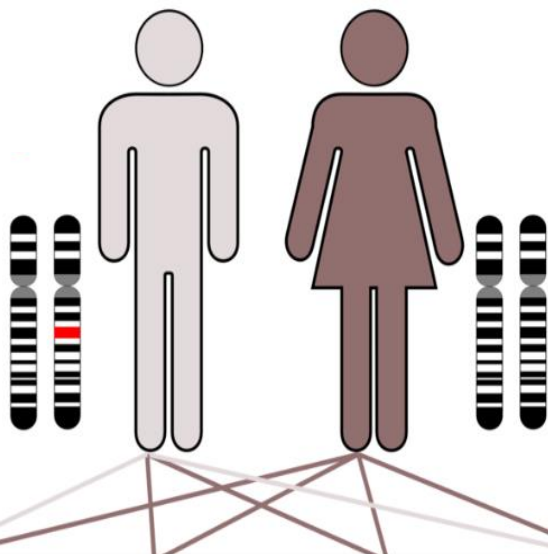
MUDr. A. Krebsová PhD  
(IKEM)

ECHODNY 2016

# ARVC/D

- Geneticky podmíněné onemocnění
  - **AD** (autosomálně dominantní)
  - **AR** („Naxos/Carjaval disease“ – často spojené s kožními projevy (palmoplantární keratoderma, kudrnaté vlasy)

# AD - Dědičnost



## Autozomálně dominantní

- přenos vlohý nezávisle na pohlaví
- 50-ti% pravděpodobnost

**NE všichni nosiči dědičné vlohý onemocní!  
(spouštěcí mechanismy – sport)**

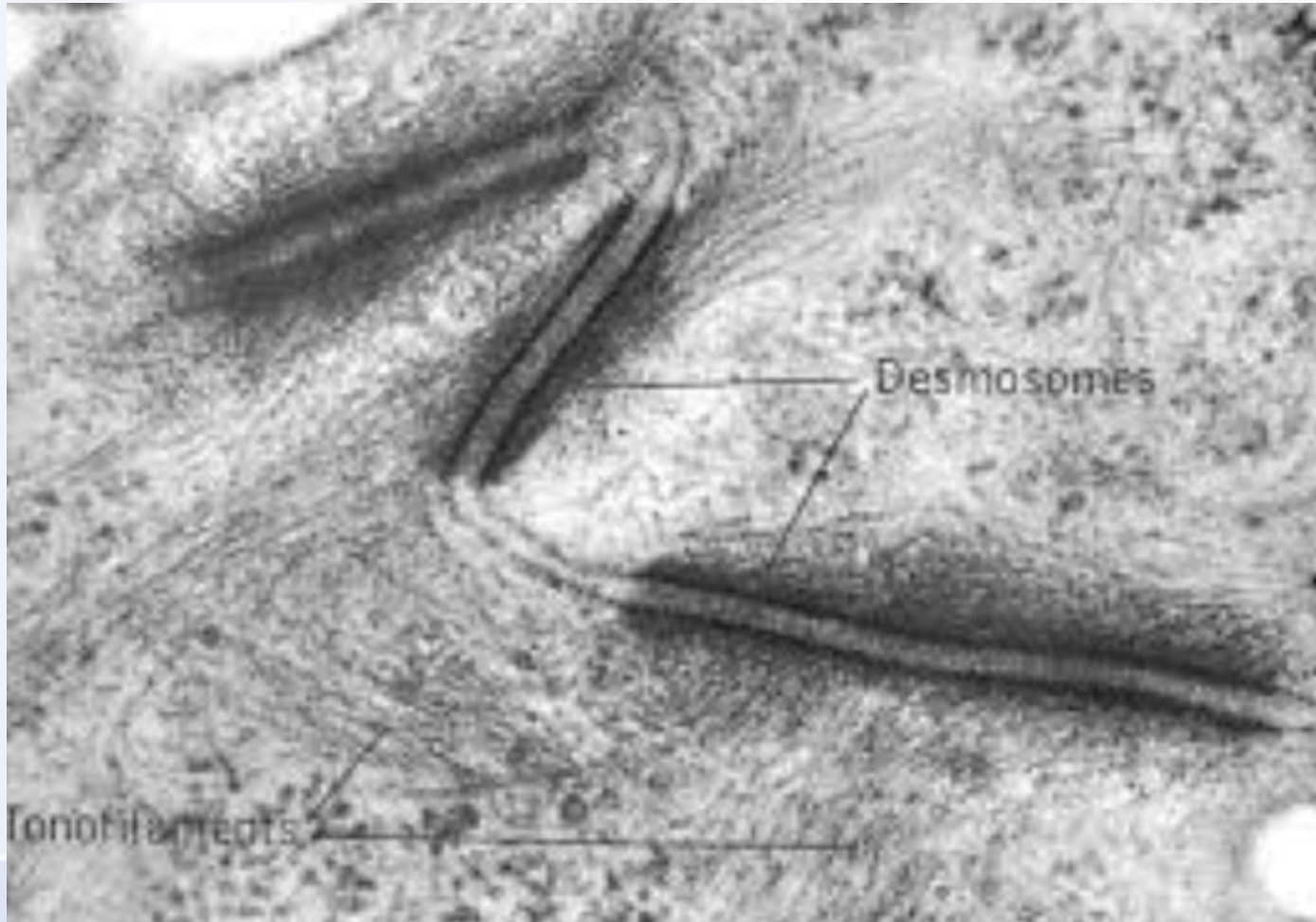


# Charakteristiky dědičnosti

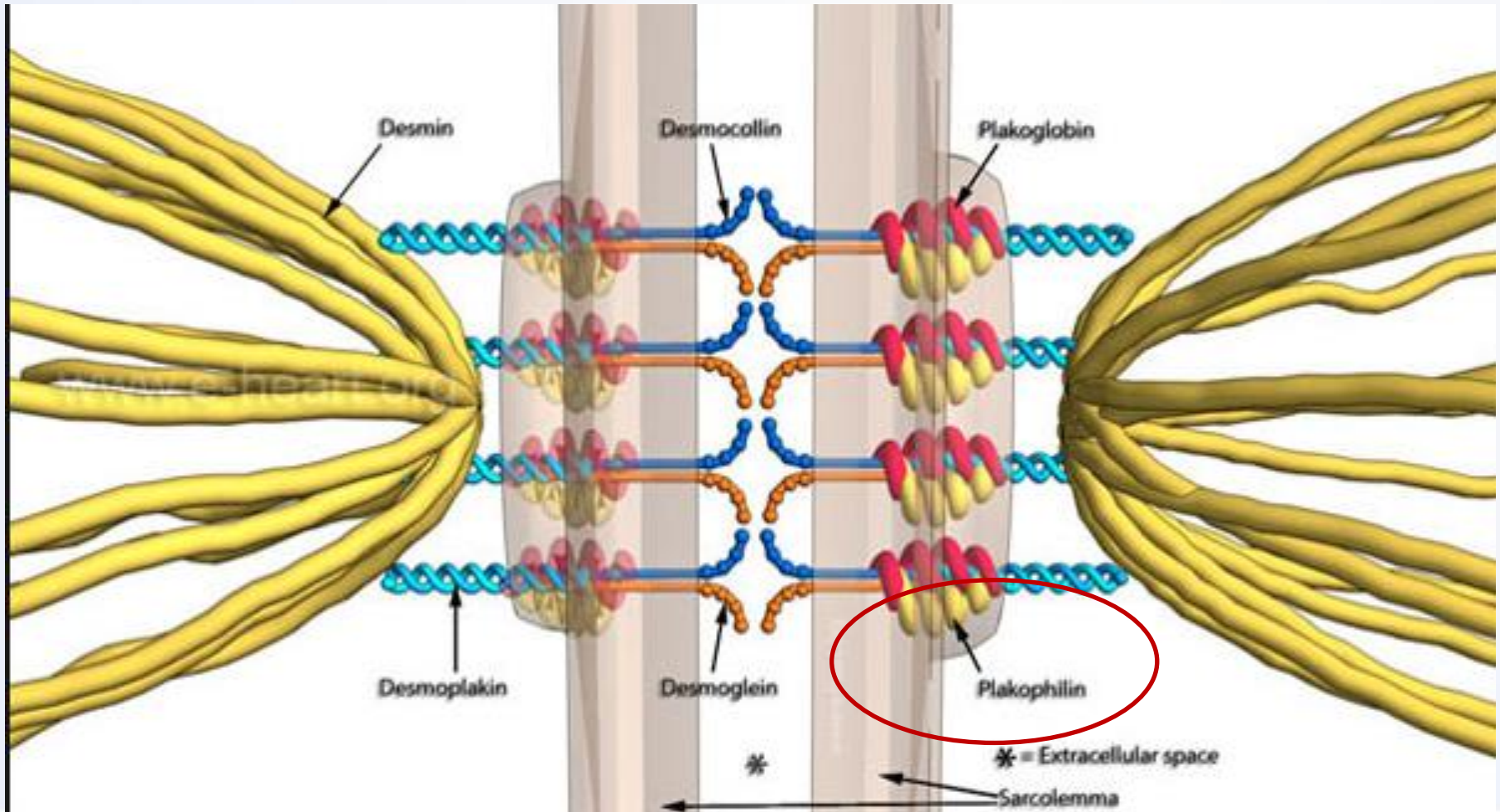
- Neúplná penetrance** = NE všichni nosiči patologické mutace onemocní  
(„kvalitativní“ aspekt choroby)
- Různá expresivita** = Členové rodiny nesoucí identickou mutaci mají různě vyjádřené znaky onemocnění díky vlivům genetického pozadí (genomový kontext) a/nebo dosud neznámé vlivy prostředí  
(„kvantitativní“ aspekt choroby)

**Jen 25% pacientů s ARVC má pozitivní rodinnou anamnézu**

# ARVC/D – onemocnění desmosomu (převážně)



# Struktura desmosomu





# Geny způsobující ARVC/D

## Desmosom

- PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP

## Cytoskelet

- DES
- TTN

## Jaderná membrána

- LMNA A/C

## Ca<sup>2+</sup>/Na<sup>+</sup>

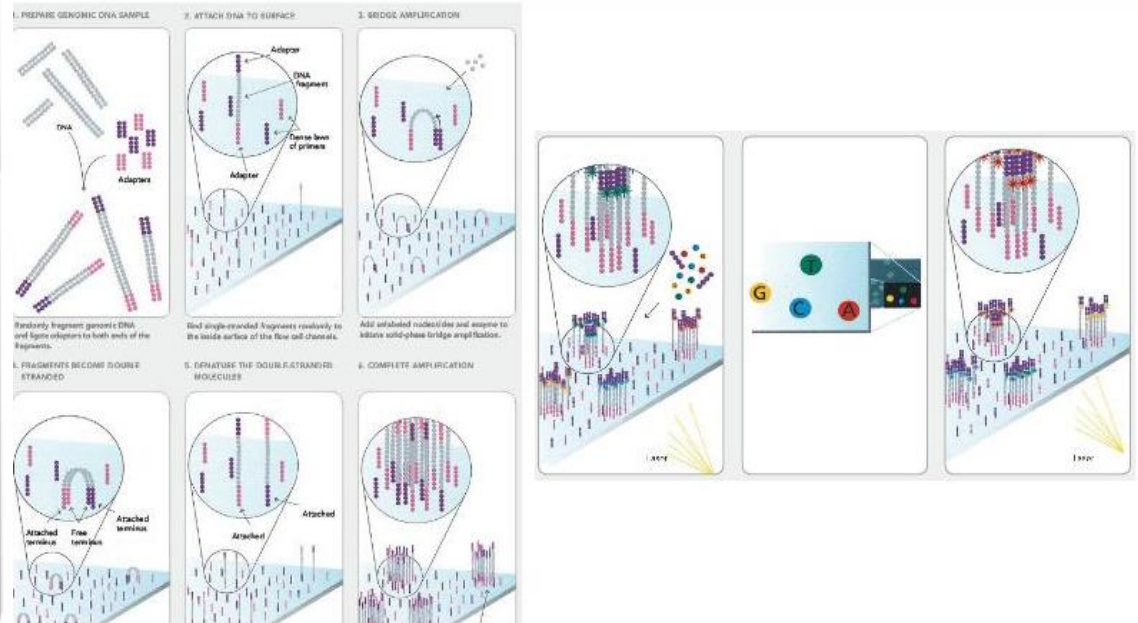
- RYR2, PLN
- SCN5A

## Jiné

- CTNNA3, TMEM43, TGFβ3,

# Sekvenování nové generace (NGS)

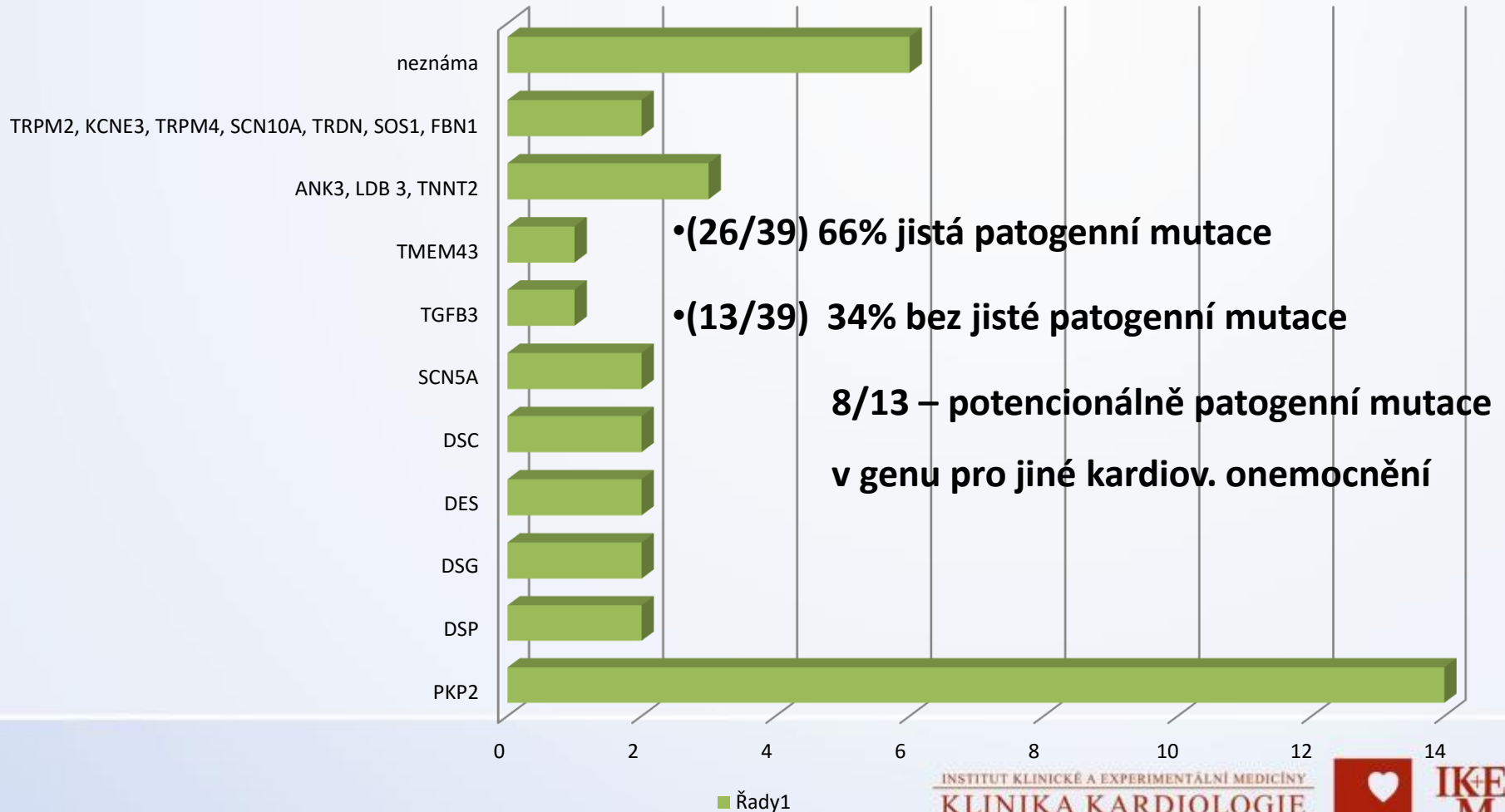
## DNA Sequencing – Illumina TruSeq



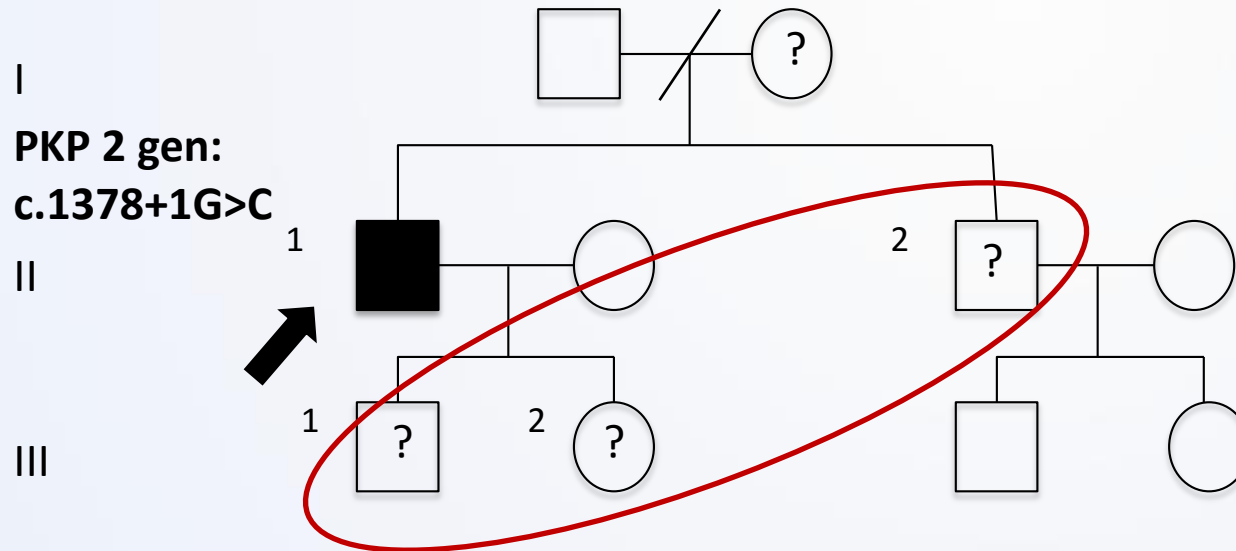
Revoluční metoda dg. polygenních onemocnění, možnost sekvenování exomu i genomu (kardiogenetické panely)



# Genetický screening 39 ARVC/D pacientů IKEM



# Kardiogenetika v praxi: rodina ARVC/D



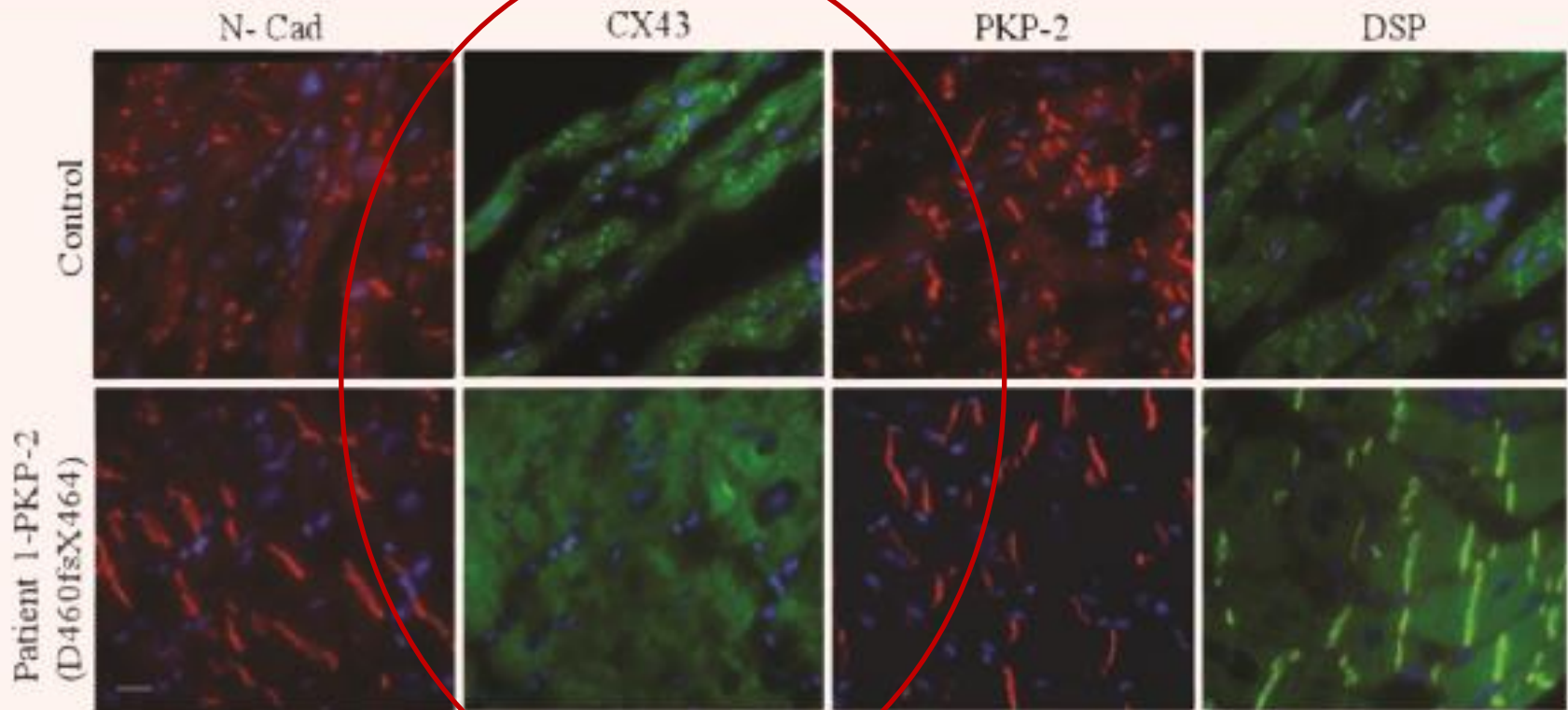
I: oba rodiče bez projevů ARVC/D, nechtěli genetické testování

II-1: proband – ARVC/D

II-2: nemá známky onemocnění

III-1 a 2: zatím bez známek onemocnění, dispenzarizováni ve DKC FN Motol

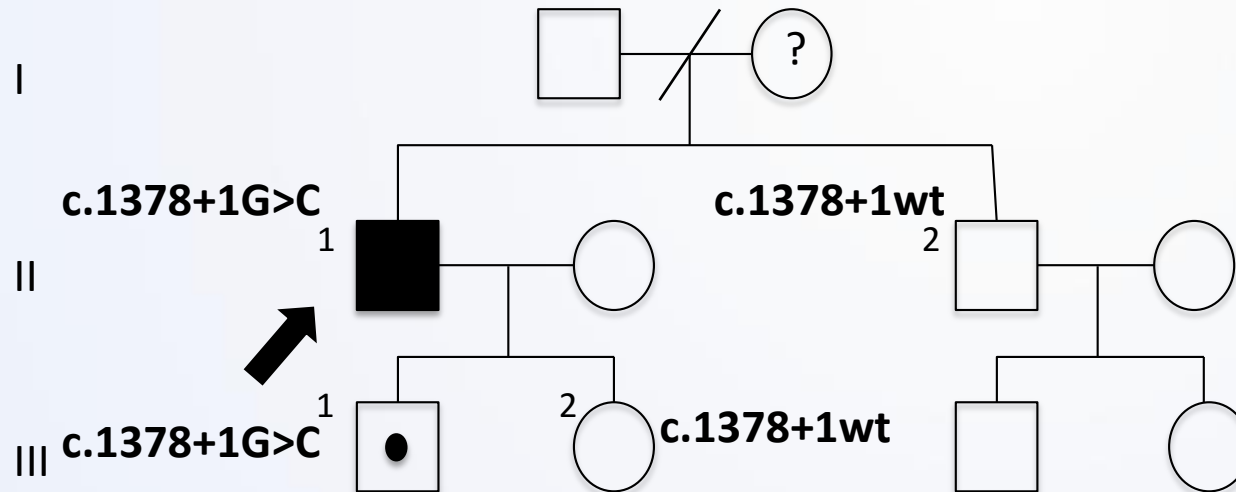
# Posouzení patogenicity



**Fig. 2** Immunofluorescence studies staining with specific antibodies for N-cadherin, connexin43, PKP-2 and DSP in right ventricle tissue samples of Patient 1 and control. All tissue samples were stained using the same primary and secondary antibodies and were incubated for the same period of time. Blue signal represents cardiomyocyte cell nuclei, visualized with DAPI staining. The white bar corresponds to 10 μm.

# Rodina: ARVC/D

## Segregace mutace v rodině



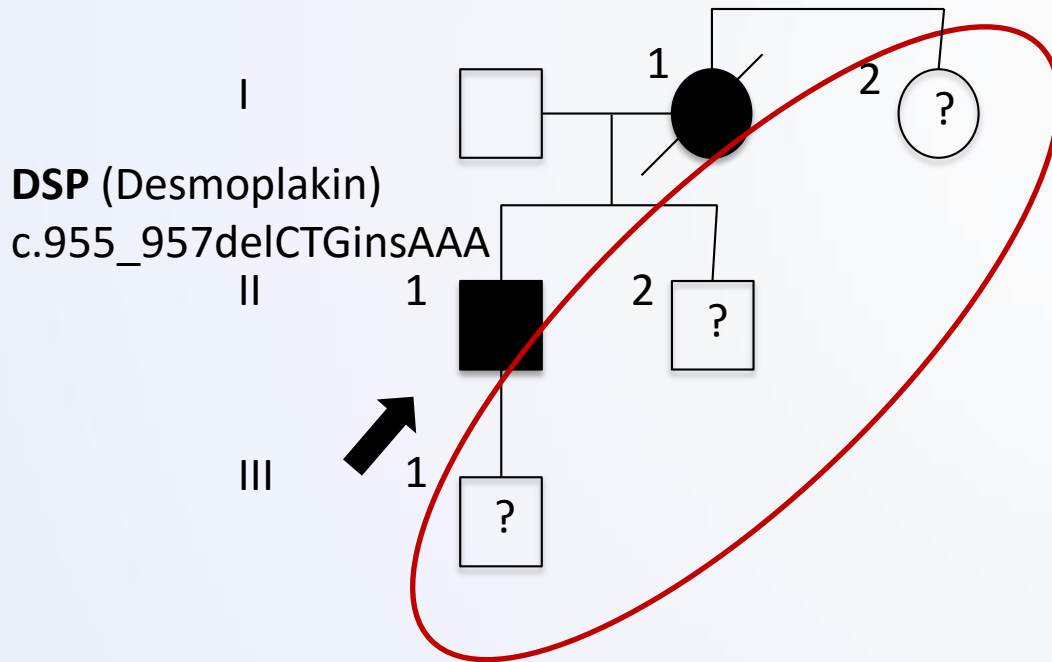
II-1: proband – ARVC/D, jistá mutace v genu PKP2

II-2: mutace neprokázána, nemá známky onemocnění, potomci bez rizika

III-1: nosič mutace v PKP2 – úprava životního stylu (pouze rekreační sport) ,  
pravidelná kardio-dispenzarizace

III-2: mutace neprokázána, bez rizika onemocnění

# Kardiogenetika v praxi: rodina s DCM a arytmii?



I-1: náhlá smrt ve 33 letech

I-2: sestra náhle zemřelé bez obtíží (arytmii)

II-2: St.p. KPCR, St.p. ICD implantaci , LV EF 30-35%, RV EF normální, St.p. **epikardiální**  
RFA v oblasti bočné stěny levé komory

Genetická stratifikace



Rodina s ARVC/D – levostranná forma



ARVC/D – lépe ACM ?

# Nature and Nurture in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

## A Clinical Perspective

Cynthia A James

*Division of Cardiology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, US*

### Clinical Perspective

- Carriers of multiple mutations typically have a more severe ARVD/C phenotype with more frequent and earlier onset arrhythmias, structural dysfunction, heart failure and need for transplant.
- *DSP* and *PLN* carriers are at significant risk of developing LV dysfunction. Their risk is significantly higher than that of the large proportion of ARVD/C patients with *PKP2* mutations for whom the risk is relatively low.
- The data support restricting ARVD/C patients from competitive, frequent, high-intensity exercise regardless of genotype.
- Unaffected *PKP2* carriers of heterozygous mutations may be able to participate in exercise based on AHA-minimum guidelines for exercise in healthy adults, thus avoiding risks of a sedentary lifestyle so long as they are complying with regular ongoing clinical follow-up to detect any early signs of ARVD/C onset.



# Poděkování:

**IKEM:** MUDr. M. Kubánek PhD

MUDr. P. Peichl PhD

Doc. V. Melenovský

Prof. J. Kautzner

**DKC - FN Motol:** MUDr. Peter Kubuš PhD

Prof. J. Janoušek

**ÚDMP:** Ing. Lenka Piherová

Ing. V. Stránecký

**ÚBLG FN Motol:** Mgr. Jana Paděrová

Mgr. Patricia Norambuena

Prof. M. Macek Jr.

Doc. M. Macek Sr.



**Děkuji za pozornost!**  
**[alice.krebsova@ikem.cz](mailto:alice.krebsova@ikem.cz)**